

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur P. GAUTIER

Directeur de thèse : Dr R. MARTIN-DU PAN, P. D.

L'emploi de la chlorpromazine comme antiémétique en pédiatrie

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

ELI BREGER

de

NEW YORK

Thèse N° 2417

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur P. GAUTIER

Directeur de thèse : Dr R. MARTIN-DU PAN, P. D.

L'emploi de la chlorpromazine comme antiémétique en pédiatrie

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

ELI BREGER

de

NEW YORK

Thèse N° 2417



Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 novembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2417

Ce nous est un devoir agréable, au début de ce travail, d'exprimer notre gratitude à Monsieur le Professeur Pierre Gautier dont l'enseignement, à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève où il occupe la chaire de Pédiatrie nous initia à la discipline que nous choisîmes pour notre thèse de doctorat. Puisse ce travail ne lui sembler pas indigne de son approbation.

Nous remercions tout particulièrement le Docteur Martin-Du Pan, Privat-Docent en Pédiatrie, qui nous proposa le sujet de notre travail, des conseils éclairés qu'il nous prodigua tout au long de nos recherches. C'est toujours avec le même inlassable empressement qu'il mit à notre disposition les ressources de son expérience et de son savoir.

Que Messieurs les Docteurs Perrot, Neuweiler et Amoudruz soient remerciés pour leur bienveillante collaboration.

A MA CHÈRE FEMME,

en témoignage de vive gratitude.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	7
A. Le problème et son exposé	7
B. La physiopathologie du vomissement	7
1. Le vomissement	7
2. Le centre vomitif	9
3. La provocation du vomissement	9
4. La notion d'abaissement du seuil	10
C. Les manifestations cliniques des vomissements en Pédiâtrie	11
D. Le traitement classique des vomissements en Pédiatrie ;	14
II. PHARMACODYNAMIE DE LA CHLORPROMAZINE	
A. Généralités	16
B. L'emploi de la Chlorpromazine comme antiémétique en Pédiâtrie	23
C. Posologie	32
III. OBSERVATIONS PERSONNELLES	34
IV. CONCLUSION	43
V. BIBLIOGRAPHIE	45

I INTRODUCTION

A. Le problème et son exposé

Aucun médecin qui a quelque expérience en pédiatrie ne niera l'importance capitale, comme symptôme, des vomissements. Ils constituent en effet, chez les enfants, parmi lesquels on les observe beaucoup plus communément qu'en médecine interne, chez l'adulte, une manifestation pathologique fréquente et ennuyeuse. Jusqu'à tout récemment, les traitements classiques des vomissements ont laissé beaucoup à désirer, restant tous inefficaces dans une forte proportion des cas. C'est bien compréhensible, notre connaissance de la physiopathologie des vomissements étant restée incomplète jusqu'à une époque relativement récente, et aujourd'hui encore, il reste beaucoup à découvrir sur cette question.

Le vomissement, comme nous le savons, peut être un symptôme primaire d'une maladie, ou une manifestation secondaire, une complication. Dans l'un et l'autre cas, la deshydratation qui en résulte, la perturbation de la balance électrolytique et de la réserve alcaline avec toutes les répercussions vicieuses que cela entraîne chez l'enfant, font de ce trouble un symptôme qu'il faut traiter avec beaucoup de soin et de rapidité. Cela reste aussi vrai dans les cas où les vomissements ne sont qu'un symptôme secondaire, puisque la négligence peut ici rendre un traitement correct totalement inefficace.

Nous nous proposons dans cette thèse, de préciser brièvement la physiopathologie du vomissement, ses manifestations cliniques en pédiatrie, son traitement classique, et de discuter l'emploi d'un nouvel antiémétique, la Chlorpromazine, qui sera assurément bientôt reconnu, à ce que nous croyons, pour l'un des principaux médicaments de cet important et terrible symptôme.

B. La physiopathologie du vomissement (26, 47)

1. Le vomissement

Le mécanisme du vomissement implique l'action combinée

de la musculature de l'estomac, de l'oesophage, du diaphragme et de la paroi abdominale. Ces mécanismes musculaires sont gouvernés par un centre bulbaire qui sera décrit sous peu.

CANNON (7) a donné un schéma graphique du vomissement chez le chat, les mouvements étant observés par radiographie après un repas baryté et l'administration d'apomorphine. La partie supérieure de l'estomac montrait une relaxation complète de son tonus, et apparaissait comme un sac tout à fait flasque; le cardia était relâché. Alors, se succédèrent plusieurs profondes contractions péristaltiques qui débutaient vers le milieu du corps de l'organe, progressant vers le bas en direction de l'incisura angulans où elles s'arrêtèrent, formant là un anneau de constriction bien net. Puis il se produisit une très forte et profonde contraction à l'incisura qui parut presque diviser l'estomac en deux; une violente contraction du diaphragme et des muscles abdominaux suivit alors et rejeta le contenu gastrique à travers le cardia béant, dans l'oesophage.

Pendant l'expulsion du vomissement, l'oesophage est relâché d'un bout à l'autre; la glotte fermée et la respiration inhibée. Le larynx et le cartilage thyroïde sont projetés en avant et sont maintenus rigidelement fixés dans cette position, permettant ainsi l'élargissement du gosier. L'élévation du palais mou empêche le contenu du vomissement de pénétrer dans le rhino-pharynx. Nous voyons, par ces mécanismes associés, que l'acte est vraiment complexe, comprenant l'interaction coordonnée de plusieurs structures voisines.

Selon BARCLAY (3), juste avant le début des mouvements de vomissement, il se produit une subite diminution du tonus gastrique, la limite inférieure de l'estomac, comme on l'a constaté radiographiquement, s'abaissant de deux centimètres. Cet auteur a l'impression que ce fait coïncide avec la sensation de nausée qui précède ordinairement le vomissement.

L'importance du relâchement du cardia est essentielle, lors du vomissement. La toux et la défécation soumettent aussi l'estomac à une forte compression, mais le contenu gastrique n'est cependant dans la règle pas introduit de force dans l'oesophage, le tonus du cardia étant probablement momentanément augmenté au même moment.

On peut mentionner ici que le phénomène ordinaire de "régurgitation" chez les enfants, est un processus plus primitif dont un antipéristaltisme et la relaxation du cardia sont les traits marquants et ne dépendant apparemment pas de l'aide du diaphragme ou de la musculature abdominale. Ce n'est pas un véritable vomissement et nous

ne le considérerons pas comme tel.

2. Le centre vomitif

Le centre vomitif est situé dans le bulbe, au voisinage du noyau dorsal du nerf vague. Le vomissement est impossible après destruction de cette région. Les fibres afférentes conduisant les stimuli provoquant le vomissement au centre, et les voies efférentes gouvernant les mouvements essentiels et accessoires, sont si nombreuses, que le centre doit être considéré comme une sorte de centre de contrôle.

Les fibres afférentes sont en grand nombre, puisque des processus pathologiques situés n'importe où dans l'organisme peuvent produire le vomissement, les principales étant toutefois les fibres sympathiques et parasympathiques de l'estomac et des viscères abdominaux.

Les fibres efférentes sont contenues principalement dans les nerfs phréniques, vagues et sympathiques, mais des fibres sont aussi transportées par les nerfs spinaux aux muscles du pharynx, du palais etc.

3. La provocation du vomissement

Le centre vomitif peut être excité de trois façons différentes:

- a) Par voie réflexe, par des excitations naissant dans l'estomac ou dans quelque autre partie du corps;
- b) Par des excitations provenant des centres cérébraux;
- c) Par des substances chimiques ou métaboliques qui y parviennent par le courant sanguin ou par des stimuli mécaniques directs du centre: vomissement "central".

Une analyse attentive permettra de classer tous les types de vomissements expérimentaux ou pathologiques selon le schéma ci-dessus.

Exemples de vomissements réflexes:

1. Irritation mécanique des intestins lors de l'enflammation (appendicite, gastro-entérite), d'obstruction (volvulus, atrésie, sténose, spasme), consistance dure des selles (régime ne convenant pas);
2. Processus pathologiques dans d'autres parties du corps, en particulier les reins, la vessie, l'utérus, la vé-

sicule biliaire, le coeur;

3. Irritation mécanique du pharynx et de la région amygdalienne;
4. Douleur intense dans n'importe quelle partie du corps;
5. Irritants chimiques tels que substances toxiques alimentaires, chimiques, etc.

b) Exemples de vomissements produits par des centres cérébraux:

1. Vive émotion de n'importe quel type;
2. Excitation naissant dans les organes de sens spéciaux, entre autres ceux de l'odorat, du goût, de la vue;
3. Excitations nées dans le labyrinthe, soit lors de maladies (labyrinthite) ou physiologiques, lors des nausées de la grossesse;
4. Troubles nerveux et psychiques.

c) Exemples de vomissements "centraux":

1. Émétiques chimiques charriés par le courant du sang (apomorphine, émétine, picrotoxine);
2. Émétiques métaboliques dus à un métabolisme défectueux (nausées matinales, vomissements incoërcibles de la grossesse, vomissements acétonémiques de l'enfant);
3. Intervention de l'irrigation des centres (élévation de la pression intracrânienne lors de tumeur cérébrale, anémie, hémorragie).

4. La notion d'abaissement du seuil

On attribue l'effet des émétiques tels que l'apomorphine, l'émétine, la picrotoxine, à une augmentation d'excitabilité du centre plutôt qu'à une excitation directe du tissu nerveux. Il ne s'agit pas seulement d'une distinction académique, mais elle est d'un grand intérêt pratique. Elle implique que des substances formées dans le corps lors de maladies, peuvent élever l'excitabilité du centre vomitif à un niveau où des excitations afférentes de valeur ordinairement subliminaire peuvent devenir efficaces pour le déclenchement du réflexe vomitif. En d'autres termes, le vomissement dit central est donc en fin de compte,

d'origine réflexe.

Cette notion de seuil abaissé ou d'excitabilité accrue du centre vomitif est d'importance capitale dans l'explication des vomissements lors de maladies telles que "nausées matinales", vomissements incoercibles de la grossesse, vomissements acétonémiques, dans lesquels existe toujours un métabolisme déficient d'où résultent des substances toxiques. On peut aussi expliquer les vomissements dans des états tels que l'hystérie, les névroses et les troubles mentaux, par cette même théorie. Dans toutes ces maladies, sans égard à la façon dont le centre est excité, il se produit un abaissement du seuil, et des excitations auparavant subliminales deviennent liminales.

Cela a aussi son importance en thérapeutique, puisque tout médicament capable d'élever le seuil et par conséquent de diminuer l'excitabilité du centre, serait plein d'avenir. Cela sera expliqué par la suite, à propos de la chlorpromazine.

C. Manifestations cliniques des vomissements en pédiatrie
(13, 14, 25, 27, 38).

Les classifications des vomissements chez les enfants qu'on rencontre habituellement, dans les publications de pédiatrie, sont invariablement prolixes et embarrassantes. Dans ces cas, des efforts ont été faits pour citer toutes les causes possibles comme des types spéciaux de vomissements. Dans cette thèse, au contraire, nous avons fait tous nos efforts pour raccourcir et consolider, ainsi que pour donner une classification simple mais utile, comprenant les types de vomissements les plus souvent rencontrés en pathologie infantile.

Une brève description clinique des vomissements cycliques (acétonémiques) et des vomissements habituels (dysneurotoniques) y sera aussi incluse, en considération de leur importance.

Nous n'avons pas fait figurer les régurgitations dans la classification, nous appuyant sur le fait que celles-ci sont rarement assez graves pour entrer dans le domaine de la pathologie.

Il existe deux types fondamentaux de vomissements :

- 1) Vomissements essentiels, lors desquels le vomissement est le symptôme principal;
- 2) Vomissements symptomatiques, lors desquels ce symptôme ne constitue qu'une partie d'un tableau clinique général.

1. Vomissements essentiels:

- a) Rumination
- b) Vomissements cycliques (acétonémie)
- c) Vomissements dus à une dystonie neuro-végétative
 - 1. Habituels (dysneurotonie)
 - 2. Spasme ou atonie du sphincter cardiaque
 - 3. " " " " " pyloérique
- d) Malformations congénitales, les principales étant
 - 1. Sténose du pylore
 - 2. Hernie diaphragmatique
 - 3. Atrésie de n'importe quel segment du tube digestif, en particulier des divers sphincters
 - 4. Diverticule de l'oesophage.
- e) Erreur alimentaire
 - 1. Régime défectueux
 - 2. Méthodes erronées d'alimentation, sécrétion lactée trop abondante ou biberon à trop large ouverture.

2. Vomissements symptomatiques

- a) Pathologie du tube digestif:
 - 1. Infections (gastro-entérites, appendicite)
 - 2. Aliments toxiques, altérés ou impurs
 - 3. Obstruction: volvulus
- b) Infections non digestives:
 - 1. Infections hivernales des voies respiratoires supérieures
 - 2. Infections de l'oreille moyenne et de l'antre
 - 3. Maladies éruptives, en particulier scarlatine, coqueluche, rougeole
- c) Vomissements émotionnels et psychiques.

I b) Les vomissements périodiques (cycliques, acétonémiques,

lors de maladie de Marfan) constituent un syndrome de vomissement et d'acétonémie, de nature périodique, survenant à intervalles irréguliers et durant plusieurs jours. Ils ont la tendance à se manifester chez de jeunes enfants très nerveux, émotifs, instables. Ils disparaissent à l'approche de la puberté.

Les manifestations cliniques sont diverses. Une attaque simple est celle où l'enfant présente des signes de malaise en guise de prodromes : irritabilité, anorexie, gêne abdominale, langue chargée, constipation et odeur acétonique de l'haleine. L'incident peut se terminer brusquement à ce stade, mais il est plus habituellement suivi par de graves vomissements qui peuvent durer 12, 24, 36, 48 heures, ou même plus longtemps, et diminuer alors généralement d'intensité pour s'arrêter bientôt complètement. Les vomissements sont accompagnés par de l'alcalose, un déséquilibre des ions, de la deshydratation, de l'acétonémie et de l'acétonurie; l'alcalose n'étant pas constante lorsque la production des corps cétoniques tend à l'acidose. Dans certaines formes malignes, les manifestations peuvent s'aggraver et comprendre des signes méningo-encéphalitiques, ces cas étant étroitement associés à une importante hypokaliémie. L'étiologie est loin d'être certaine, deux écoles s'affrontant à propos de ce problème. Les uns prétendent qu'il s'agit d'un trouble d'origine fonctionnelle et allèguent comme preuve le fait que les accès cèdent à la simple sédation le plus souvent. Les autres prétendent que c'est une maladie du métabolisme, un manque de régulation du glycogène.

Malgré l'extrême degré de prostration auquel le syndrome peut conduire, tous les auteurs déclarent que l'évolution est cependant bénigne et le pronostic excellent.

BERNHEIM (4, 5), cependant, a le sentiment que le pronostic classique n'est pas du tout constant. Cet auteur cite plusieurs cas dans lesquels un traitement erroné ou l'absence de tout traitement a provoqué l'apparition de manifestations méningo-encéphalitiques de prostration croissante et éventuellement la mort.

Il lui semble que la fréquence de cet accident augmente du fait que plusieurs cas mortels de cette maladie furent antérieurement diagnostiqués comme des cas de méningo-encéphalite d'origine inconnue.

BERNHEIM affirme que ces manifestations cérébrales sont d'origine dysmétabolique, semblables aux vomissements, étant en étroite connection avec une importante hypokaliémie. La saturation en ions K entraîne la disparition rapide de ces symptômes.

R. DEBRE, P. ROYER (15) et leurs collaborateurs présentent trois cas d'accidents nerveux très graves à la suite de vomissements acétonémiques périodiques, traités par du bicarbonate de soude. Après l'examen du métabolisme des cas, les auteurs sont convaincus 1) que les accidents nerveux sont en relation avec le syndrome d'alcalose métabolique avec hypokaliémie, 2) que l'acétonémie ne joua pas un rôle déterminant dans ces accidents et 3) qu'un traitement qui com-

prend du chlorure de potassium fait toujours disparaître les manifestations nerveuses.

1. c) 1. Les vomissements habituels se manifestent chez de très jeunes enfants. Ils se produisent après le repas, dans un temps qui varie de plusieurs minutes à une heure, et le jet est brusque et très abondant.

L'examen de l'abdomen révélera souvent une région spastique correspondant à une vague péristaltique. Un repas baryté montre un estomac hypertonique et spastique, avec biloculation et souvent un haut degré d'aérogastrie. L'étiologie comprend trois facteurs : un degré excessif d'aérophagie, une constitution hypertonique et hyperirritable, et souvent un entourage émotif et nerveux.

Les vomissements disparaissent habituellement après quelques mois, même sans traitement, mais peuvent persister et être très gênants.

Pour LELONG (33), les vomissements habituels ne sont pas dus à une lésion anatomique ou à une erreur de régime, puisqu'ils se produisent chez des enfants qui sont nourris aussi bien au sein qu'au biberon. Ils correspondent par contre à la période où l'alimentation infantile est liquide, disparaissant à 6 mois. Il s'agit d'un trouble qui frappe électivement des enfants nerveux qui ont tendance à boire trop vite, à avaler trop d'air, et les vomissements représenteraient une réaction d'une partie de l'estomac à une distension trop rapide. Une prédisposition neuro-végétative particulière, ainsi qu'un seuil bas de susceptibilité à vomir jouent aussi un rôle. Pour l'auteur, il est essentiel de poser un diagnostic exact, puisque tout changement du type de lait ne saurait être d'aucun secours. Des examens radiographiques ont montré que, chez ces enfants, la quantité d'air ingurgité est constante, quel que soit le type de lait, pourvu que la consistance de la nourriture reste la même.

LELONG recommande des aliments plus épais, un traitement postural, la sédation et des repas brefs, comme traitement efficace dans ces cas.

D. Traitement classique des vomissements

Notre arsenal thérapeutique contre les vomissements n'est pas très étendu. Nous n'avons encore aucun médicament qui agisse électivement sur le centre vomitif. Nous dépendons, à la place, des sédatifs parasympathicolytiques et antispasmodiques, associés à certaines techniques de nourrissage dont le but est d'épaissir les repas, de

distendre l'estomac aussi peu que possible, et de provoquer un transit rapide (2, 13, 19, 22, 23).

On ne peut insister trop énergiquement sur le fait que, dans n'importe quel cas de vomissements symptomatiques, la maladie responsable doit être traitée en même temps. Toutefois, un soulagement de ce symptôme affligeant luttera contre la prostration et permettra d'entreprendre un traitement étiologique dans de meilleures conditions.

A. Sédatifs:

1. Phénobarbital
2. Démerol

B. Parasympathicolytiques + spasmolytiques:

1. Scopolamine
2. Atropine
3. Teinture de belladone
4. Dramamine

Dans un récent article du Dr. MARC NEYROUD de Genève, celui-ci dit avoir administré, durant une période de 18 mois, un suppositoire associant la Dramamine, la Vit. B6 et la caféine, dans le traitement de vomissement incoercibles d'étiologies diverses. Cette thérapeutique fut toujours associée à un traitement étiologique approprié. Dans 102 cas, allant de 15 mois à 11 ans d'âge, il obtint 78 résultats immédiats, 15 résultats rapides, 6 résultats lents et 3 échecs: les trois derniers cas furent traités avec succès par la chlorpromazine. Cette médication n'entraîna aucun effet secondaire indésirable.

C. Techniques de nourrissage:

1. Repas plus consistants
2. Nestargel: épaissit la nourriture et revêt l'estomac, protégeant de ce fait la paroi des irritations. Ce produit largement employé a en grande partie remplacé l'usage de la farine comme agent d'épaississement, cette dernière provoquant souvent des troubles digestifs, Mais le Nestargel (graine de caroube) qui est un admirable épaississeur, a le grand inconvénient d'être un laxatif du fait qu'il contient une forte proportion de mucilage. Selon RIVIER (42), il se produit de la diarrhée dans 10% des cas traités, et MARTIN-DU-PAN (36) en a même observé dans un pourcentage plus élevé. L'addition de cette diarrhée à des vomissements habituels peut faire du traitement de ces derniers un problème très délicat.

MARTIN-Du-PAN et NEYROUD (36) suggèrent un mélange de lait à moitié écrémé qui possède peu de qualités irritantes, et de poudre de carottes, qui est un agent épaississant dépourvu d'effet laxatif.

3. De petits repas répétés;
4. Un régime pauvre en graisse, puisque la graisse ralentit le travail gastrique.
5. Mettre un lien à la bouche pendant la rumination.

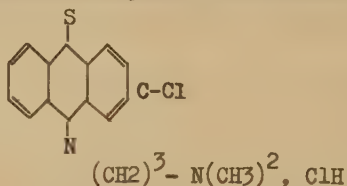
Puisque les vomissements qui se prolongent entraînent de la deshydratation, de l'alcalose et un bouleversement de l'équilibre ionique, il est indiqué de remplacer l'eau par une perfusion salée dans une solution glucosée à 5% avec du chlorure de K. C'est spécialement le cas lors de vomissements cycliques acétonémiques où le manque de sucre se produit rapidement.

L'emploi de Chlorpromazine (largactil) qui a une action dépressive sur le centre vomitif, sera discutée en détail dans la section suivante.

II. PHARMACODYNAMIE DE LA CHLORPROMAZINE

A. Généralités

La Chlorpromazine (largactil, 4560 R.P.) est un dérivé aminé de la phénothiazine et correspond à la formule suivante



Découverte en 1951 par CHARPENTIER (31) en France, et objet d'études très détaillées par COURVOISIER, KOLSKY, FOURNEL, DUCROT et KOETCHET (31), elle est devenue un des médicaments dont on parle le plus en médecine aujourd'hui, et a été l'objet d'une grande quantité d'expériences sur ses propriétés et ses emplois, dans toutes les branches de la médecine (6, 31), de la chirurgie et des spécialités. C'est à l'application de la Chlorpromazine en pédiatrie qu'est consacré cette thèse.

Ses propriétés sont multiples et variées, mais pour se

guider dans ses nombreuses applications, il suffira de se rappeler qu'elle a des effets sympathicolytique, vagolytique et sédatif à tous les niveaux et secteurs du système nerveux: central, périphérique et autonome.

En l'absence d'une étiquette déjà existante, elle a été désignée comme un agent neuroplégique.

Les effets de la chlorpromazine sont vastes, de nouvelles propriétés étant constamment signalées. On pourra lire ci-dessous, une liste, avec une brève discussion, des principales d'entre elles. Pour toute considération plus complète sur une action particulière, on consultera les travaux originaux.

1. Action hypothermique et antipyrétique:

Des expériences sur des chiens et des souris montrent une chute de la température au dessous de la normale lorsque le 4560 RP est administré per os, soit par voie parentérale (31,34). Si une culture de bacilles de Ducrey (Dmelcos) est injectée à ces animaux, il s'ensuit une réaction fébrile en flèche. Celle-ci est prévenue, si l'on administre en même temps du largactil, la température restant normale ou s'abaissant même.

2. Effets sur la thermorégulation et le métabolisme :

Des expériences sur le rat révèlent une inhibition de la thermogenèse et de la capacité de s'adapter au froid (31, 34). La plupart des expérimentateurs ont l'impression que cela fait partie du tableau neuroplégique, le centre de la thermorégulation étant inhibé. Pour d'autres, tels que TARDIEU (46), cet effet est dû seulement à une augmentation de la vasodilatation périphérique et à une augmentation de la perte de chaleur qui lui est parallèle.

La respiration tissulaire et par conséquent la consommation d'oxygène par les cultures de tissus mesurée par la méthode de Warburg, sont diminuées.

Cliniquement, chez l'homme, le Métabolisme basal semble légèrement s'abaisser, bien que ce point soit contesté par DOBKIN (18). Cette dépression de la fonction métabolique est à la base du traitement de l'hibernation, maintenant d'emploi fréquent chez les prématurés et dans les états toxiques.

3. Action antiémétique :

La chlorpromazine inhibe les vomissements provoqués par l'apomorphine chez le chien (31), c. à d. agit comme un antiémétique central. Elle a de même une action antiémétique contre les vomissements provoqués par la morphine et l'ergotamine.

Bien que son rôle comme antiémétique central soit certain, son pouvoir comme antiémétique périphérique est encore douteux. Il y a des rapports contradictoires quant à ses pouvoirs contre le sulfate de cuivre et d'autres émétiques périphériques. Son rôle central a indubitablement sa base dans l'effet généralement dépresseur sur le centre vomitif, élevant par conséquent son seuil et diminuant son excitabilité. Avec cette notion de seuil variable, ses activités antiémétiques périphériques peuvent aisément être comprises puisque des stimuli périphériques supraliminaires sont transformés en excitations subliminales avec l'élévation du seuil du centre.

4. Action hypnotique et sédatrice

A faibles doses, le largactil a une action sédatrice et semi-anesthésique chez l'homme, sans aucune altération de la réponse motrice, de la réception sensitive ou des opérations de la pensée (31).

Quand la dose augmente, les effets hypnotiques et d'hibernation augmentent jusqu'au point où le sommeil en résulte. Il a été prouvé par l'électroencéphalogramme que le sommeil ainsi provoqué ne diffère en rien du sommeil physiologique (48).

Lorsqu'il est combiné à des doses standards de barbituriques, d'anesthésiques généraux, d'analgésiques et d'alcool, il augmente beaucoup leur effet. Cet effet est appelé "potentialisation" (34).

5. Action sur les reflexes conditionnés

En harmonie avec d'autres dérivés aminés de la phénothiazine, le 4560 R P inhibe les reflexes conditionnés produits chez le rat (9, 31).

6. Action neuro-végétative

La chlorpromazine inverse expérimentalement l'action vasoconstrictrice et hypertensive de l'adrénaline, et protège même l'animal contre une dose six fois mortelle de cette substance (31). Elle

inverse le réflexe vasopresseur du sinus carotidien.

Elle annule de même les effets de l'excitation du vague et, à un moindre degré, ceux de l'acétylcholine.

Nous voyons ainsi à la fois les activités parasymphatholytiques aussi bien que sympatholytiques du 4560 R P.

7. Action sur le système cardio-vasculaire

A doses faibles ou modérées, il n'apparaît aucune altération du cœur ou du système circulatoire, à l'exception d'une légère vasodilatation accompagnée d'un léger abaissement de la pression sanguine (34). Cet effet est dû à une légère vasoplégie.

A hautes doses, à doses mortelles, il se produit d'importantes altérations de l'E.C.G. telle que de la fibrillation auriculaire et un bloc de branche.

Elle possède des qualités antioedémateuses dues à l'abaissement de la perméabilité capillaire.

8. Action sur le système urinaire

L'expérimentation animale sur le rat et le chien montre une légère augmentation de la diurèse (31). Cliniquement, on note une polyurie fréquente chez les patients en hibernation mais, selon DECOURT (34) et LELONG (32), le médicament a des propriétés antidiurétiques se manifestant cliniquement par une faible quantité d'urine excrétée et par une urine concentrée.

9. Action sur le sang

L'expérience clinique a démontré une valeur de sédimentation légèrement accrue, apparaissant habituellement du 8^e au 10^e jour du traitement. On a également constaté un léger abaissement des protéines totales, atteignant à la fois l'albumine et la globuline, pendant la deuxième semaine du traitement (30).

On a publié des observations sur une légère diminution tant des globules rouges que des blancs, sans trop de preuves à l'appui. Une éosinophilie, toutefois, a été démontrée par plusieurs cliniciens (34). A très hautes doses, beaucoup supérieures à celles qui sont utilisées en clinique, il se manifeste une propriété anticoagulante.

10. Action sur le système respiratoire

Chez le lapin, à faible dose, l'air inhalé est augmenté, tandis que, à une dose plus élevée, le médicament provoque l'apnée et

la mort. Chez l'homme, avec une dose modérée, ou forte, la respiration reste normale, mais légèrement ralentie dans sa fréquence (34).

11. Action antihistaminique

En dépit de sa formule voisine de celle du Phenergan, un puissant antihistaminique, l'action du largactil en ce domaine, est négligeable (31).

12. Action sur les terminaisons nerveuses périphériques

A côté de son action anesthésique proprement dite, la Chlorpromazine a un frappant pouvoir "potentialisant", de sorte que lorsqu'elle est combinée à la procaine, le degré d'anesthésie aussi bien que sa durée sont considérablement augmentés (31).

13. Action sur le tube digestif

Chez l'animal, de fortes doses diminuent la sécrétion gastrique, et chez ces sujets, la ligature du sphincter du pylore ne produit pas d'ulcère gastrique, contrairement aux cas non traités (34).

Ses propriétés spasmolytiques sont inférieures à celles de l'atropine et des autres antispasmodiques synthétiques (34). Cliniquement, les patients se plaignent souvent de sécheresse de la bouche, réaction accessoire qui constitue un des inconvénients de la thérapeutique par la chlorpromazine (29).

14. Effet protecteur contre les stimuli neuro-végétatifs

REILLY et TOURNIER (41) ont montré que le 4560 R P protège le corps contre les lésions nerveuses fatales produites par l'endotoxine typhique et paratyphique; tandis que 85% des animaux de contrôle meurent, seulement 45% des animaux traités par la Chlorpromazine moururent.

Des lésions expérimentales des pédoncules cérébraux chez les chiens provoquent des lésions hémorragiques des poumons et du tube digestif, ainsi qu'un état de choc. Ces manifestations sont ou atténuées ou prévenues par le largactil (31). On pense que son mode d'action est une dépression et, partant une réactivité diminuée des centres nerveux à ces irritations.

15. Action anti-choc

FOURNET (34) a montré que de faibles doses de 4560 R P peuvent prévenir le choc hémorragique et traumatique chez le chien et le rat respectivement. C'est ici la place d'introduire un paragraphe sur les réactions accessoires indésirables parfois rencontrées avec la

chlorpromazine.

Les réactions cardio-vasculaires signalées sont la tachycardie, l'augmentation de la vitesse de sédimentation, une légère hypertension, un faible degré d'anémie hypochrome, de la thrombose vasculaire, du vertige, de l'abattement et de la rougeur du visage.

Au niveau du tube digestif, on a constaté de la sécheresse de la langue, du météorisme et de la constipation.

En outre, de la polyurie ou de l'oligurie, la suppression du réflexe de la toux et de la somnolence ont été aussi décrits comme des trouvailles cliniques possibles. Deux cas d'évanouissement résultant du traitement m'ont été personnellement rapportés par le Dr. MARTIN-DU-PAN de Genève.

Le mécanisme selon lequel la Chlorpromazine produit son grand nombre d'effets est encore très discuté et débattu. Comme il existe plusieurs écoles sur ce sujet, j'essaierai seulement de résumer dans les grandes lignes la question, sans prétendre parvenir à une réponse définitive.

CHAUCHARD (31) a l'impression que son action est ou ganglioplégique ou adrénolytique, ses vues étant basées sur ses effets opposés à ceux de l'adrénaline.

POCIDALO et CATHALA (34) croient que l'action principale est une dépression des centres bulbo-meso-diencephaliques puisque l'injection de 4560 R P directement dans les ventricules donnerait beaucoup plus de résultats que tout autre voie d'administration. Ils admettent aussi la possibilité d'une action adrénolytique.

LASSNER (34) a introduit la notion de "lobotomie pharmacodynamique", c'est à dire une dissociation cortico-diencephalique.

COURVOISIER et CHAUCHARD (31) ont prouvé par leurs expériences sur les cultures de tissus d'écorce cérébrale, que sous l'influence du largactil, le métabolisme de ces cellules diminuait. De cette expérience provient le point de vue que l'action est directement corticale.

Dans une expérience plus récente, MORIN (37) et ses collaborateurs ont montré que l'action de la chlorpromazine est à la fois centrale et périphérique, mais que l'action centrale prédomine fortement.

Sur le membre inférieur d'un chien, ils ont sectionné le système vasculaire, laissant l'innervation intacte. Le sang fut amené à ce membre au moyen d'une canule allant de la carotide d'un second

animal à l'artère fémorale du chien d'expérience. La circulation de retour fut assurée grâce à une autre canule reliant la veine fémorale à la veine jugulaire d'un autre animal.

Chez ce chien, l'excitation du vague provoqua de l'hypotension. Après injection intraveineuse de largactil au membre supérieur l'excitation vagale ne produisant aucune modification de la pression, l'action neuroplégique la prévenant. Puisqu'il n'existait pas de connexion vasculaire, l'action était certainement centrale.

L'injection locale de chlorpromazine dans le membre inférieur provoqua l'hypotension habituelle, mais celle-ci ne dura que 2 1/2 minutes, démontrant ainsi une action périphérique de la substance et aussi sa position subordonnée à l'action centrale qui annula rapidement la chute momentanée de la pression.

Actuellement, il y a de plus en plus de preuves en faveur d'une action dépressive sur les formations réticulaires. Ce sont de petits îlots de matière grise dispersés entre les larges faisceaux de fibres et les divers noyaux, qui assurent les connections entre le pédoncule cérébral et les neurones moteurs médullaires. Leur activité neurologique n'est pas bien connue, mais nous savons que ces voies ascendantes et descendantes transmettent des excitations inhibitrices et facilitantes du cortex, des ganglions de la base et de l'hypothalamus à la moelle épinière et vice-versa. D'importantes contributions en ce domaine ont été apportées par TERZIAN (31) et d'autres.

Les indications de la chlorpromazine sont nombreuses et vont en augmentant. Le médicament est trop nouveau et la prudence ne permet pas encore l'établissement d'une liste définitive de ses applications utilisables.

Nous donnons toutefois ci-après une liste des principales d'entre elles:

1. Chirurgie:

Avant la narcose, potentialisation de celle-ci
Prévention du choc post-opératoire
Hypotension contrôlée
Vomissements après narcose
Préparation à des examens endoscopiques, spécialement chez les enfants.

2. Gynécologie et Obstétrique:

Troubles neuro-végétatifs
Eclampsie
Vomissements gravidiques, nausées matinales

Vomissements incoercibles

3. Médecine interne:

Troubles neuro-végétatifs

Etats toxi-infectieux en connection avec la thérapeutique antibiotique

Vomissements de tous types

Prurit d'origine interne

4. Pédiatrie:

Etats toxiques chez l'enfant

Tétanos

Infections malignes

Encéphalite

Vomissements(habituels, acétonémiques, toux émétisante de la coqueluche)

Toux paroxystique

Laryngite aigüe

Préparation à des examens endoscopiques ou à l'encéphalographie gazeuse

Convulsions ou autres états d'excitation motrice

5. Dermatologie:

Prurits symptomatiques de toute origine

6. Neurologie:

Névralgies

Chorée

7. Psychiatrie:

Etats maniaques et d'excitation psychique

Mélancolie

Cure de sommeil pour troubles psychiques ou nerveux.

B. L'EMPLOI DE LA CHLORPROMAZINE COMME ANTIEMETIQUE EN PEDIATRIE,
une revue de la littérature

L'action antiémétique du largactil est aujourd'hui reconnue comme l'une de ses principales indications. Une abondante littérature sur l'expérimentation et l'application clinique a paru sur ce sujet, et nous nous proposons d'en faire la revue, la synthèse et l'appréciation. Les publications variées que nous discuterons seront présentées dans un ordre basé sur les types de vomissements traités, d'après notre précédente classification des vomissements.

1. Vomissements essentiels

a) Rumination: Aucun article n'a encore été publié sur cette application jusqu'à présent. Puisque le phénomène n'est pas un vrai vomissement, - il s'agit d'une série de régurgitations n'entraînant pas le mécanisme complexe déjà discuté (I, B 1), et en grande partie intentionnellement provoquées par l'enfant -, nous ne pensons pas que la chlorpromazine se montrerait efficace. On pourrait cependant essayer de tirer au clair cette possibilité

b) Vomissements cycliques (acétonémiques): BERNHEIM (4, 5) et ses collaborateurs ont activement travaillé le sujet. En deux articles de haute valeur scientifique, les auteurs discutent la pathogénie de la maladie et prennent nettement position en faveur du pronostic bénin classique (L C). Ils insistent sur un traitement rapide et correct consistant à 1) arrêter les vomissements; 2) corriger la deshydratation et le déséquilibre ionique par des perfusions salées dans une solution glucosée à 5% comprenant une rapide correction de l'hypokaliémie par addition de KCl (1-3 mgr / kg de poids) et 3) suppression des infections qui existent souvent et déclenchent la crise: entre autres pneumopathie.

Comme antiémétique, Bernheim considère que la chlorpromazine est le plus efficace, efficace dans presque tous les cas, même ceux dans lesquels les antiémétiques classiques ont échoué. Il cite et discute 3 cas typiques de ce trouble, traités avec succès par les mesures indiquées ci-dessus.

MARCAKIS (34, 35) a publié deux monographies sur les applications du 4560 R P en pédiatrie.

Elles comportent un grand nombre de cas de vomissements acétonémiques traités avec succès par la méthode de Bernheim, par l'emploi du largactil comme antiémétique. Il cite entre autres ce cas particulier d'une petite fille de 5 ans qui atteint un degré de prostration avancé pendant une crise de vomissements acétonémiques et qui fut complètement guérie 36 heures après l'institution du traitement ci-dessus-mentionné. Il décrit encore d'autres cas également rapidement soulagés par cette thérapeutique.

DIDIER (16, 17) qui a une grande expérience de la chlorpromazine ajoute une notion intéressante à son emploi en pédiatrie: il décrit l'état d'immaturation des centres nerveux chez l'enfant qui les rend particulièrement sensibles à toutes sortes d'agressions. Ces dernières peuvent exceptionnellement donner naissance à un état toxique ou plus couramment à un déséquilibre neuro-végétatif. L'auteur a l'impression

que le largactil, par son action neuroplégique sur les centres végétatifs, diminue les effets de cette agression. Il a le sentiment que cette notion devrait être considérée à la lumière de toutes les maladies, et l'application du 4560 R P beaucoup plus étendue.

Didier présente 3 cas de vomissements cycliques dans lesquels l'action antiémétique de la chlorpromazine se révéla spectaculaire. L'auteur ajoute que, dans ces trois cas, la conduite fut simple, mais que, dans d'autres circonstances, lorsque l'hibernation devient nécessaire, le contrôle de l'enfant doit alors être constant, parce que de brusques modifications de la température ou de l'activité motrice sont souvent observées.

MARTIN-DU-PAN (21) a traité plus de 200 cas de vomissements avec le largactil, avec des résultats très frappants. Les cas d'acétonémie répondirent exceptionnellement bien. Il estime que la chlorpromazine a trouvé dans cette affection d'une de ses plus adéquates indications.

STEIGMAN et VALLABOIN (45) sont parmi les seuls, en U.S.A. à rapporter des cas significatifs de l'application de la chlorpromazine aux vomissements infantiles. Ils l'ont employée dans plus de 90 cas de vomissements sans obstruction de tous types, y compris les vomissements acétonémiques, et ont observé un soulagement dans le 75% des cas. Cela leur paraît très important, si l'on considère la fréquence du symptôme et les résultats variables obtenus jusqu'ici par les antiémétiques classiques.

C) Les vomissements habituels

MARCAKIS (34) présente un cas d'un enfant de 6 mois qui présentait des symptômes nerveux peu après sa naissance qui se développaient en vomissements habituels. Un traitement à la chlorpromazine fut immédiatement efficace, mais lorsqu'il fut suspendu, 8 jours après, les vomissements réapparurent. Cela se produisit à plusieurs reprises, mais après un mois, le symptôme disparut définitivement. Puisque les vomissements habituels disparaissent souvent spontanément de cette manière, nous pouvons voir là la valeur d'un traitement ininterrompu au largactil, jusqu'à ce que la nature reprenne le dessus. Aucun effet accessoire ne fut observé lors de traitement prolongé aux faibles doses nécessaires.

COMBE et RAFF (11) discutent le cas d'un nourrisson de 15 jours avec la symptomatologie classique qui fut contrôlé et confirmé radioscopiquement. Un traitement classique après l'autre furent essayés sans aucun effet, l'enfant, pendant ce temps, perdant beaucoup de poids

et se deshydratant. La chlorpromazine fut alors essayée et eut un résultat instantané. La tolérance fut bonne et les seuls effets accessoires furent de la constipation et de l'anémie hypochrome à 3.500.000, qui cédèrent l'un et l'autre à un traitement approprié.

ROMAGNY (43) décrit deux cas de vomissements habituels tout d'abord traités par le Nestargel et la Belladone, sans résultat satisfaisant, puis par le 4560 R P qui entraîna la cessation des vomissements en 24-48 heures. Se basant sur ces cas et d'autres étiologies diverses, l'auteur conclut que, même si les symptômes réapparaissent quand on cesse le traitement, celui-ci peut être repris avec les mêmes résultats et, que le médicament surpasse les barbituriques et la belladone comme antiémétique. Bien que la médication échouât dans un tiers des cas, aucun accident ne fut observé.

DIDIER et MINGET (17) dans l'analyse de plus de 50 cas de vomissements de tous types et leur réponse au 4560 R P, concluent que son action, lors de vomissements habituels, est une des indications les plus essentielles. Les auteurs observèrent une diminution de la tachyphagie ainsi que des vomissements qui cessèrent. Ce symptôme joue un rôle important dans la pathogénie de la maladie.

CAUSSADE (10) et ses collaborateurs trouvèrent l'action antispasmodique du 4560 R P supérieure à celle de l'atropine et de la scopolamine, dans le traitement des vomissements habituels.

d) Malformations congénitales

CARRON et BETHENOD (8), dans une publication consacrée aux hernies diaphragmatiques chez l'enfant, déclarent que les hernies congénitales se manifestent par de la nausée, du hoquet, des vomissements, souvent striés de sang. Elles apparaissent à la naissance ou peu après, se produisant tôt après les repas, et sont aggravées par la position horizontale. Abandonné à lui-même sans traitement, cet état conduit bientôt à la dénutrition et à la mort. Les auteurs qui préférèrent un traitement conservateur à l'intervention chirurgicale, recommandent : 1) des repas plus consistants, 2) le nourrissage en position verticale 3) la chlorpromazine en association avec la belladone et le phénobarbital, pour lutter contre le spasme qui semble toujours s'ajouter au tableau.

CAUSSADE (10) et ses collaborateurs décrivent le cas d'un enfant âgé de 2 mois qui ne supportait aucun médicament et avait vomi pendant 2 semaines de façon ininterrompue. Un examen radioscopique révéla un hiatus musculaire où s'engageait une hernie. Un traitement par des repas consistants, une position correcte, des lavages gastriques

de l'atropine et du phénobarbital, ne produisit aucune amélioration du tableau. La chlorpromazine fut alors essayée, et, à la première administration, la cessation des vomissements fut complète et spectaculaire. Le traitement fut continué jusqu'à ce que l'opération soit décidée et l'état de l'enfant demeura excellent. Les auteurs mentionnent aussi d'autres cas de malposition de l'estomac accompagnée de vomissements, qui furent traités avec succès par le 4560 R P.

MARCAKIS (34) décrit le cas d'un enfant de 15 jours avec le diagnostic de sténose du pylore. Les vomissements ininterrompus, par leur répercussion sur l'état général, avaient mis l'enfant hors d'état de subir une intervention chirurgicale. La chlorpromazine arrêta avec succès les vomissements, à la surprise de chacun. Une discussion ultérieure et des examens montrèrent que la sténose était incomplète et le relâchement du spasme surajouté sous l'effet du largactil, permit le passage de la nourriture. Puisqu'un certain degré de spasme existe invariablement dans cet état, nous pouvons retirer un bénéfice certain de la chlorpromazine et maintenir l'état général de l'enfant jusqu'à résolution de la maladie ou jusqu'à ce que l'opération soit entreprise.

e) Erreurs de régime

MARCAKIS (34) décrit le cas d'un enfant âgé de 15 jours qui vomissait depuis la naissance à cause d'un régime qui ne lui convenait pas. Un régime correct comprenant l'adjonction de lait de femme fut immédiatement institué et une amélioration survint. Plusieurs jours après, les vomissements reprirent et l'on donna alors le 4560 R P avec succès.

2. Vomissements symptomatiques

a) Pathologie du tube digestif

DIDIER (16) et ses collaborateurs ont employé la chlorpromazine dans plus de 250 cas de toutes sortes, en pédiatrie. Ils font part de son emploi lors de dyspepsies aiguës (diarrhées estivales) chez les enfants, et concluent en affirmant qu'on peut en attendre un soulagement symptomatique des vomissements, de la diarrhée, de l'hypertonie musculaire neurogène, de l'irrégularité du rythme respiratoire et de l'hyperthermie, qui permet en général de réorganiser le métabolisme, pourvu qu'elle soit donnée à la phase prétoxique et préagressive, et non quand les symptômes cholériformes et toxiques se sont déjà manifestés. A ce stade précoce, elle déprime les centres végétatifs et les rend réfractaires aux agressions, tandis que, plus tard, les dommages dus à

l'état toxique sont déjà irréparables.

Beaucoup de guérisons apparentes furent obtenues par l'hibernation, mais présentèrent des rechutes par la suite. Les auteurs sont d'avis qu'elles sont dues à l'insuffisance des soins que ces cas hibernés exigent.

Didier estime que le médicament devrait être employé sans crainte, puisqu'il n'observa pas d'effets accessoires, et ne devrait pas être réservé aux seuls cas héroïques où des lésions irréversibles se sont déjà produites.

CAUSSADE (10) présente le cas d'un bébé de 4 mois 1/2 qui souffre d'une gastroentérite typique compliquée de coqueluche, et chez lequel les vomissements jouaient un rôle important. Des perfusions et des antibiotiques produisirent une amélioration marquée, mais une rechute survint, conduisant rapidement à un état neurotoxique avec convulsions. L'enfant fut hiberné 8 jours, après lesquels on administra la thérapeutique habituelle et une amélioration graduelle se produisit bientôt accompagnée de la disparition des symptômes. Le deuxième jour qui suivit la réanimation, le bébé présenta de la rigidité de décérébration semblable à celle qu'on observe chez les animaux de laboratoire chez lesquels on a sectionné des faisceaux réticulaires. Celle-ci disparut bientôt sans aucune récurrence.

MARCAKIS (34) décrit l'observation d'un garçon de 5 mois souffrant d'eczémas et d'impétigos répétés, qui présenta subitement des vomissements en jets, de la diarrhée et un état général très altéré. Du phénobarbital, des carottes et de l'ACTH furent prescrits en vue d'améliorer l'état cachectique, mais aucun progrès ne s'ensuivit. Vu l'état prétoxique, du 4560 R P fut administré per os et les vomissements cessèrent complètement, suivis d'une amélioration progressive des autres symptômes. Une rémission de l'eczéma se produisit après sa mise en repos en l'absence de toute symptomatologie digestive.

Jusqu'à présent, il n'a pas encore paru d'observation sur l'application du largactil comme antiémétique, dans les cas de vomissements produits par des empoisonnements alimentaires ou en cas d'obstruction pathologique du tube digestif. Toutefois, son emploi dans les cas de vomissements dus à des intoxications médicamenteuses sera décrit plus loin (Voir FRIEND (20) et ses observations personnelles.)

b) Infections en dehors du système digestif

DEBRAY et MARQUEZY (12) en examinant la grippe infantile

déclarent que, bien que la plupart des pédiatres soient familiers avec les formes respiratoires supérieures et pulmonaires de cet état, peu connaissent le type malin, neurotoxique, qui, s'il n'est pas traité activement, conduit rapidement au coma et à la mort. Cette dernière est souvent précédée d'une symptomatologie digestive telle que vomissements et diarrhée. Les auteurs complètent leur thérapeutique d'antibiotiques, de cortisone et de réhydratation, par la chlorpromazine qui n'agit pas seulement comme antiémétique, mais grâce à son action neuroplégique, atténue les aspects malins de la maladie.

ROMANY et FREDERICH (43) ont eu recours à la Chlorpromazine comme antiémétique dans 19 cas de vomissements survenus en complication d'infections pulmonaires et otitiques chez des enfants, avec 12 excellents et 2 bons résultats. D'autre part, des médicaments tels que le Nestargel et la Belladone, ne donnèrent que des résultats irréguliers. Dans la discussion, ces auteurs affirment que le 4560 R P n'est actif que dans les otites moyennes et les pneumopathies bénignes. Si l'otite est très grave, son action antiémétique est faible, mais si on procède à la paracenthèse, les résultats deviennent excellents. Ils remarquent en guise de conclusion que le médicament n'a aucun effet sur l'agent étiologique.

SEDAILLON (44) a invoqué le pouvoir antiémétique de la Chlorpromazine dans les paroxysmes de toux de la coqueluche et considère que c'est le médicament de choix pour ce symptôme. Sur 21 cas, il y eut 16 excellents et 5 bons résultats en l'espace de 24-48 heures. Le soulagement fut particulièrement dramatique dans deux cas extrêmement graves par la deshydratation et la fatigue. Le médicament possède aussi quelque pouvoir sur la toux dont il provoqua dans 9 cas l'amélioration. L'un de ces enfants cessa de tousser en même temps qu'il asphyxiait sans avertissement. Il met donc en garde contre son emploi dans les cas où l'asphyxie est une possibilité à envisager.

CAUSSADE (10) a traité plusieurs cas de vomissements en relation avec une toux paroxystique due à de l'adénopathie trachéo-bronchique de primo-infection. Dans certains de ces cas, l'état de cachexie était très avancé et le largactil se révéla efficace.

L'état toxique et neuro-toxique chez les enfants, dont les vomissements constituent un symptôme commun, a des étiologies multiples et l'application du 4560 R P en ce domaine va être étudié maintenant.

LELONG (33) et ses collaborateurs font mention de 61 cas chez lesquels on eut recours à un léger degré d'hibernation. La méthode d'hibernation consista en la perfusion intra-veineuse d'un mélange

de largactil (1mgr./kg/24 h.) ou de Demerol (Dolosal 1 mgr/kg/24h.) ou de Phénobarbital (gardénal 60-80 mgr/24h.). Aucune statistique exacte n'est donnée, mais les auteurs considèrent leurs résultats comme très satisfaisants. En conclusion, ils disent que 1) plusieurs cas très critiques considérés comme moribonds ont répondu à la thérapeutique et ont été guéris, le médicament prolongeant leur vie assez longtemps pour qu'un traitement étiologique soit conduit avec succès; 2) beaucoup de cas qui ne répondaient à aucun autre traitement, réagirent à la chlorpromazine; 3) les autopsies montrèrent que, dans les cas mortels, des lésions irréversibles étaient invariablement constatées et que l'opportunité de la cure doit donc être, sitôt constatée, suivie d'un traitement précoce; 4) les vomissements, le symptôme responsable pour une bonne part de ce processus sérieux, sont très bien enrayés, même dans les cas qui moururent par la suite.

Comme complications possibles, les auteurs signalent

1) des thromboses vasculaires par hypercoagulabilité, en particulier au stade de réanimation. Celles-ci peuvent être évitées par l'adjonction de 25-100 mgr d'héparine au mélange de la perfusion, si l'hibernation dure plus de 48 heures; 2) de la rétention urinaire qui est aisément combattue par un cathétérisme, spécialement depuis que la quantité d'urine est diminuée de moitié; 3) du météorisme; 4) la suppression du réflexe tussigène qui peut provoquer de l'asphyxie en cas de pneumopathie exsudative.

CAUSSADE (10) considère que la chlorpromazine est spécialement indiquée dans tous les cas de toxicose lorsqu'ils ne répondent pas au traitement classique en 6-12 heures. Si on l'applique beaucoup plus tard, la force agissant par l'intermédiaire du système neuro-végétatif peut provoquer des lésions irréversibles. L'employant sous forme d'hibernation dans les cas les plus graves, il obtient quelques guérisons spectaculaires. Sur 11 cas de grippe maligne, 5 guérissent. Sur 16 cas de gastro-entérite toxique, 13 guérissent. Dans plusieurs cas, les vomissements étaient un symptôme important, l'hématémèse communément présente. Il met en garde contre l'usage de la thérapeutique par l'hibernation dans tous les cas où on ne dispose pas d'un hôpital bien équipé et muni d'un personnel entraîné.

MARCAKIS (34) rapporte un des rares cas d'échec de la chlorpromazine employé comme antiémétique dans un cas de vomissements incoercibles dus à une méningite au paraméningocoque. Après examen de plusieurs autres constatations semblables d'autres chercheurs, l'auteur doute de son efficacité lors de vomissements dus à l'hypertension cérébrale, quelle qu'en soit la cause.

Il a paru sur le sujet plusieurs publications de médecine interne, très instructives, et, bien que n'entrant pas exactement dans le cadre de ce travail, nous allons les discuter.

KNIGHT (29) a employé le largactil chez 71 patients souffrant de nausées et de vomissements depuis un certain temps. Ils reçurent 1-4 doses standard. Résultat : 54 excellents, 14 bons, 1 appréciable, 2 médiocres. Les effets accessoires consistèrent en sédation, étourdissements, membranes muqueuses sèches, tachycardie et légère hypotension. Seulement 3 cas sur 71 présentèrent des effets accessoires significatifs.

KENT et KNIGHT (28) commencent leur travail par la déclaration qu'il n'existait pas, jusqu'à présent, d'antiémétique efficace. Employant le 4560 R P chez 100 patients avec vomissements d'étiologie diagnostiquée, ils trouvèrent 55 cas jugulés avec une ou peu de doses et 32 cas après 10 jours à la dose moyenne du médicament. L'examen régulier des fonctions hépatiques et rénales ne mit en évidence aucune toxicité. De semblables effets accessoires à ceux rencontrés dans l'article précédent furent aussi observés ici.

FRIEND et CUMMINS (20) ont employé la chlorpromazine dans divers états cliniques accompagnés de vomissements, et l'ont trouvée efficace au plus haut degré. Leurs cas comprenant de la carcinomatose, de la labyrinthite, de la lymphomatose, de l'urémie, une thérapeutique contre l'abus de l'alcool ainsi que des vomissements causés par des médicaments tels que l'auréomycine, un antagoniste de l'acide folique, la codéine, la méperidine, la méthadone, la morphine, la moutarde nitrogène, la terramycine et l'uréthane.

Les effets accessoires furent de même la sécheresse de la bouche, une légère sédation, de légers accès transitoires d'abattement, des palpitations et de la rougeur du visage. Le médicament se révéla beaucoup plus efficace que la dramamine, apportant un soulagement dans beaucoup de cas qui n'avaient pas répondu à cet antiémétique. Un soulagement fut habituellement observé dans l'heure qui suivit l'administration.

Dans un autre domaine encore, les vomissements post-opératoires, GUILLET (8), en France et ALBERT (1) en U S A, publièrent l'un et l'autre des comptes rendus extrêmement favorables.

R. GUILLET (8) rapporte le cas de vomissement post-opératoires chez une femme nerveuse âgée de 42 ans qui avait subi une hystérectomie subtotale sans complication, sous narcose générale à l'éther oxygène. Les vomissements survinrent immédiatement, devinrent incoerci-

bles et ne répondirent pas à la sédation à doses élevées. Après 48 heures, on découvrit une éventration de l'intestin à travers l'incision opératoire causée par les vomissements répétés. Vu la gravité de l'état, un bas degré d'hibernation fut institué, consistant en 25 mgr de largactil dans 500 cc de solution physiologique administrée par perfusion i.v. En 20 minutes, les vomissements cessèrent et ne réapparurent pas jusqu'au soir où une nouvelle dose de 25 mgr de largactil fut de nouveau administrée avec succès par la voie intra-musculaire. Les vomissements ne récidivèrent plus.

D'autres cas de vomissements après narcose traités de la même façon sont présentés dans la section des observations personnelles:

DRILL (19) en observant que la réaction accessoire la plus commune est une sédation sans sommeil, se demande s'il est possible que le 4560 R P soit à l'origine d'empoisonnement chronique par accumulation. En conclusion, il estime qu'employé à des doses aussi basses que possible, il est probablement l'antiémétique le plus utile dont on dispose aujourd'hui.

C) Posologie

Les doses de chlorpromazine employées comme antiémétique en pédiatrie, sont simples et dépourvues d'effets accessoires. On rencontre des difficultés dans les applications héroïques, mais cela n'entre pas dans le cadre de ce travail.

D'une façon générale, voici le dosage de base qu'il faut avoir à la mémoire : 1/2-1 mgr/kg de poids. Si cette première dose ne procure pas le soulagement attendu, on peut la répéter 2 ou 3 fois.

La chlorpromazine peut être administrée par toutes les voies, selon la situation: per os, parentérale ou rectale. Pour l'administration buccale, le remède existe en pilules de 25 mgr et en gouttes dont 1 gtte = 1 mgr. Quoique cette forme soit peu en usage dans les vomissements actifs, elle peut être utile pour maintenir une action antiémétique une fois que celle-ci a été obtenue. Par voie parentérale, le médicament existe en ampoules de 25 mgr pour injection i.-m., et de 50 mgr pour injections i.-v. C'est en injections intramusculaires que le remède est le plus souvent employé comme antiémétique en pédiatrie. La voie intra-veineuse est usitée presque exclusivement en perfusion, très diluée et habituellement pour provoquer l'hibernation. Il existe encore des suppositoires rectaux de 25 et 100 mgr qu'on emploie fréquemment lors de vomissements ou comme complément à un autre mode d'administration, pour maintenir l'effet neuroplégique pendant la nuit. Par

voie rectale, il est nécessaire de recourir à un dosage plus élevé et il faut donner 25-75 mgr selon l'âge et l'intensité des vomissements.

Lorsque c'est possible, l'administration initiale doit être basse, suivie d'une lente augmentation de la dose. Il va sans dire que cela est souvent impossible. Il faudrait prescrire le repos au lit, pendant les premiers jours du traitement, environ 1/4 d'heure après chaque injection, lorsque la sédation ou d'autres réactions accessoires peuvent se produire; ces deux mesures sont destinées à sauvegarder le patient au commencement du traitement, lorsque la susceptibilité individuelle envers le neuroplégique n'est pas encore connue.

Comme exemple d'augmentation progressive des doses, dans les états non aigus, la dose désirée doit être administrée immédiatement et ces doses correspondent en général au schéma déjà décrit. Elles peuvent même être légèrement dépassées.

III OBSERVATIONS PERSONNELLES

Venant s'ajouter à la masse des découvertes et des expériences d'autres auteurs déjà considérées, nous voudrions maintenant décrire nos propres observations. Elles sont basées sur plus de 200 cas observés à Genève, en collaboration avec le Dr. MARTIN-DU-PAN, à l'hôpital Gourgas et dans sa clientèle privée.

Pendant une épidémie de grippe intestinale qui sévit à Genève l'hiver dernier, nous eûmes l'occasion de prescrire la chlorpromazine dans 87 cas où les nausées et les vomissements constituaient un important symptôme accessoire. (Tableau I).

Des résultats radicaux purent être observés dans 45 cas, les symptômes cessant après une dose, tandis que dans 38 autres cas, un soulagement fut obtenu après une seconde dose. Dans 4 cas seulement, on n'obtint aucun résultat, le dosage ayant peut-être été insuffisant.

Lors d'une autre enquête, nous avons employé le largac-til dans 38 cas de nausées et vomissements dus à divers processus infectieux, tels que grippe, hépatite infectieuse, broncho-pneumonie, rougeole, etc..., avec les résultats suivants : (Tableau I).

Sur les 38 cas, 23 réponses immédiates, 14 après la même dose répétée, et dans 1 cas seulement, pas de résultat.

Grâce à la vaccination systématique, la coqueluche est devenue progressivement plus rare dans nos régions. Nous n'avons donc traité que 10 cas de vomissements accompagnant les accès de toux de cette maladie. En général, le soulagement fut rapide, et, phénomène intéressant, on observa aussi souvent une diminution de la toux. Bien qu'on ne puisse mettre en doute que l'action de ce médicament s'exerce primitivement sur les vomissements, un dosage plus élevé aurait pu enrayer aussi la toux avec succès. Il serait intéressant de poursuivre des recherches dans ce domaine. (Tableau I).

Nous avons aussi employé la chlorpromazine pour le traitement des vomissements dans un petit nombre de cas de vomissements acétonémiques, de vomissements habituels, ainsi que de vomissements dus à l'intolérance de certains médicaments. De ceux-ci, nous aimerions particulièrement décrire trois cas qui nous paraissent spécialement instructifs.

Observation I : Michel, 5 ans.

Enfant de tempérament nerveux, présentant de fréquents épisodes de vomissements acétonémiques.

Le 17 février, vomissements répétés durant une journée, malgré l'absence de toute nourriture, excepté un peu d'eau bicarbonatée. T° à 38°,5.

Enfant pâle, fatigué, paraissant très malade; langue chargée, gorge enflammée, se plaint de douleurs abdominales diffuses. La palpation révèle une sensibilité générale, spécialement dans la région épigastrique.

On prescrit du largactil, de la phénacétine, de l'aspirine et du A S A Siosteron. Les vomissements diminuent, mais les nausées persistent et l'enfant est capable de s'alimenter légèrement.

Un beau jour, rémission de tous les symptômes. T°: 40,1° Une nouvelle dose de largactil et d'autres médicaments entraînent la disparition des nausées et des vomissements; chute de la température; l'acétonurie a disparu, l'enfant commence à manger normalement.

En résumé, chez un enfant de 5 ans, souffrant de vomissements acétonémiques consécutifs à une grippe intestinale, le largactil amena la cessation des vomissements et permit à l'enfant de commencer à manger.

Observation II : Martine, 7 ans 1/2.

Enfant de tempérament nerveux, se réveillant le matin du 1er février afébrile, mais avec un sentiment de malaise général. Le 2 février, vomissement après le repas de midi et 8 fois avant le soir, la température étant alors à 37°8.

Le 3 février, l'enfant continue à vomir, 20 fois, malgré un régime consistant en un peu d'eau bicarbonatée et des bananes.

L'examen révèle une petite fille malade, fatiguée, somnolente, fébrile (37°8), se plaignant de douleurs abdominales généralisées, la sensibilité étant plus accusée à la région épigastrique; Mac Burney -, langue chargée, forte odeur acétonique de l'haleine, acétonurie. On prescrit la chlorpromazine à la dose de 8 mgr, de la streptomycine per os (80 mgr, 4 fois par jour) et un régime d'eau bicarbonatée et de bananes.

Un vomissement immédiat rend vaine toute médication introduite par la bouche. Les vomissements continuent pendant toute la nuit et deviennent incoercibles.

Le 4 février, l'examen révèle une enfant très malade, pâle, deshydratée, avec de l'acétonurie.

On prescrit la chlorpromazine sous forme d'un suppositoire de 25 mgr. Peu après, les nausées et les vomissements cessent. On administre per os 1 gr de KCl, 1/2 gr de NaCl et 1/2 gr de glucose. L'enfant passe une excellente nuit. On continue la même thérapeutique avec beaucoup d'eau.

Le 5 février, l'état s'est beaucoup amélioré; les jours suivants, l'enfant mange mieux et reprend un régime normal le quatrième jour. Haleine et urine sans acétone.

En résumé, chez une petite fille de 7 ans 1/2, souffrant de vomissements acétonémiques après la grippe, bien que le largactil per os fût promptement vomi, donné par le rectum, il jugula les vomissements et permit la réhydratation et le rétablissement de l'équilibre ionique.

Observation III : Jean, 9 ans 1/2.

Ce cas illustre bien l'action du largactil sur les vomissements provoqués par une intoxication médicamenteuse.

De tempérament nerveux, cet enfant vomit facilement lorsqu'il est malade. Traité le 22 février pour une angine fébrile par l'Elkosine, (6 tablettes par jour), il commence à vomir peu après la première tablette. Malgré les vomissements, les parents continuent à donner les tablettes pendant deux jours encore.

Le 25 février, l'examen révèle un garçon dont l'état général paraît bon, la T° est à 39°, fatigue, angine, langue chargée, douleur épigastrique, sensibilité de la région à la palpation. Pas d'autre symptôme pathologique.

On interrompt l'Elkosine qu'on remplace par la pénicilline, 1/2 tablette de 25 mgr, largactil.

Peu de temps après, les nausées et les vomissements cessent et l'enfant se sent mieux.

La nuit, les nausées et les vomissements reprennent, immédiatement arrêtés par une autre 1/2 tablette de chlorpromazine. Pas de nouvelle récurrence.

En résumé, chez un petit garçon de 9 ans 1/2, de tempérament nerveux, intoxiqué par une préparation de sulfamidés, l'administration de largactil supprime définitivement les vomissements.

TABLEAU I

résumant nos observations dans les cas ci-dessus :

Etiologie des vomissements	nombre d'enfants	excellents résultats	bons résultats	aucun résultat
grippe intestinale	87	45	38	4
infections aiguës	38	23	14	1
coqueluche	12	6	5	1
vomissements acéton.	12	6	4	2
vomissements habituels	5	2	2	1
intox. par médic.	9	6	3	-
Total	162	98	65	9

Dans un autre domaine, en collaboration avec les Drs. PERROT, NEUWEILER et MARTIN-DU-PAN, nous avons prescrit la chlorpromazine pour supprimer des vomissements après narcose. (Tableau II)

Parmi 150 enfants opérés à l'Hôpital Gourgas pour hernie appendicite, phimosis, etc..., 39 se plaignirent de nausées ou vomirent peu après l'opération.

La narcose, toujours administrée par la même personne, consistait en éther pour les enfants en bas âge et en éther ou protoxide d'azote pour les enfants plus âgés.

Aussitôt qu'ils manifestaient le désir de vomir, les enfants recevaient la chlorpromazine, à la dose de 1/2-1 mgr/kg de poids. Dans le but de permettre un dosage précis, on employa les gouttes (1 gtte = 1 mgr)., mais comme ces gouttes de goût aigre étaient souvent refusées ou accusées de provoquer elles-mêmes des nausées, elles furent remplacées par des suppositoires de 5-25 mgr. *

Le tableau II résume nos observations. On remarquera que 1) aucun enfant de moins de 4 ans ne présenta de nausées; 2) en général, les nausées et les vomissements apparaissaient 2-3 heures après l'opération; 3) parmi les 39 enfants traités, 19 seulement réagirent à la chlorpromazine.

Comment expliquer ces échecs ? En ce qui concerne les cas traités par les gouttes, nous avons la nette impression qu'elles

n'échouèrent pas seulement dans la prévention des vomissements, mais que du fait de leur saveur amère, elles les provoquèrent probablement. Dans les cas traités par suppositoires et qui ne réagirent pas, nous avons remarqué que les vomissements se produisaient peu après ou bien longtemps après l'administration du médicament. Dans le premier cas, nous estimons que le dosage était insuffisant, et dans la deuxième éventualité, que les vomissements recommençaient quand la concentration sanguine de la chlorpromazine tombait au dessous du niveau efficace.

* Nous voudrions remercier ici la fabrique de produits chimiques "SPECIA" d'avoir mis à notre disposition gouttes et suppositoires.

TABLEAU II

Nom	Age	Opération	Nausées	Vomis- sements	Après x h.	Dose Gttes Suppos.	Résultat
1 Guy K.	10	appendicite		4	5 h.	14 gttes	bon
2 Martial D.	10	appendicite		4	5 h.	13 gttes	vomit les gttes
3 Ariane K.	10	appendicite		1	5 h.	16 gttes	vomit 1 h. après
4 Max W.	9	appendicite		4	5 h.	16 gttes	vomit 10' après
5 André M.	8	appendicite		4	5 h.	15 gttes	vomit 5' après
6 Arlette S.	11	appendicite		2	7 h.	1/2 sup.	bon
7 Bernard B.	12	ostéomyélite	1		1 h.	1 sup.25	bon
8 Charly S.	8	appendicite		1	7 h.	1 sup.25	bon
9 Daisy G.	12	appendicite		1	3 h.	1 sup.25	bon
10 Monique M.	10	appendicite	1		3 h.	1 sup.25	bon
11 William K.	11	appendicite		3	2 h.	1 sup.25	continue à vomir
12 Marianne M.	10	appendicite		1	3 h.	1 s. 5mg	revomit 1 fois
13 Georges L.	6	appendicite		1	4 h.	1 s. 5mg	bon
14 Roland S.	4	appendicite		1	4 h.	1 s. 5mg	bon
15 Michèle V.	8	appendicite		1	3 h.	1 s. 5mg	bon
16 Michelle G.	9	appendicite		1	4 h.	1 s. 5mg	revomit apr. 2 h.
17 Josiane H.	10	appendicite		2	4 h.	1 s.25mg	bon
18 Nelly E.	6	appendicite		1	3 h.	1 s. 5mg	revomit apr. 5 h.
19 Monique P.	10	appendicite	1		4 h.	1 s.25mg	bon
20 Christiane J.	10	appendicite		1	4 h.	1 s. 5mg	bon
21 Clément P.	10	appendicite	1		3 h.	1 s.25mg	bon
22 Alain H.	7	hernie ing.		2	5 h.	1 s. 5mg	vomit lendemain
23 Gilbert M.	10	appendicite		1	2 h.	1 s.25mg	bon
24 Christiane B.	9	appendicite		2	3 h.	1 s.25mg	continue à vomir
25 Jean-Daniel D.	8	appendicite		1	3 h.	1 s.25mg	continue à vomir
26 Jacques W.	11	hernie ing.		2	4 h.	2 s.25mg	continue à vomir
27 Florianne D.	8	appendicite		1	4 h.	1 s.25mg	continue à vomir
28 Huguette G.	8	appendicite		2	3 h.	1 s.25mg	bon
29 Sonia G.	8	appendicite		1	2 h.	1 s.25mg	continue à vomir
30 Nicole B.	10	appendicite		2	3 h.	2 s.25mg	continue à vomir
31 Jacques B.	8	appendicite		2	3 h.	1 s.25mg	bon
32 Pierre D.	11	phimosi		2	3 h.	2 s.25mg	continue à vomir
33 Chantal F.	11	appendicite		1	4 h.	2 s.25mg	continue à vomir
34 Guy G.	11	phimosi		2	3 h.	1 s.25mg	continue à vomir
35 Gilbert F.	10	appendicite		1	3 h.	2 s.25mg	continue à vomir
36 Danielle K.	9	appendicite		1	4 h.	1 s.25mg	bon
37 France M.	5	appendicite		2	3 h.	1 s.25mg	continue à vomir
38 Jean-Louis D.	10	phimosi		2	5 h.	1 s.25mg	bon
39 Denise L.	9	appendicite		1	3 h.	1 s.25mg	bon

En résumé, nous avons présenté 200 cas de nausées et de vomissements d'étiologies diverses traités par la chlorprozamine à la dose de 1/2-1 mgr/kg de poids. Dans les cas médicaux, les résultats furent excessivement favorables, dans certains cas, même spectaculaires. Par contre, dans les cas ayant subi une narcose, seulement la moitié de ces cas bénéficia de la chlorpromazine; dans les cas défavorables, l'explication des échecs peut résider dans le fait que le dosage fut insuffisant pour inhiber le réflexe vomitif des enfants.

Dans une autre étude faite en collaboration avec le Dr. AMOUDRUZ, otorhinolaryngologiste de Genève, la chlorpromazine fut employée à titre prophylactique dans le but d'éviter les vomissements post-opératoires et l'agitation qui suit la tonsillectomie et l'adénoïdectomie. Les enfants qui avaient de 2 à 8 ans reçurent 1 suppositoire de 25 mgr 1 heure après l'opération et, au besoin, un autre, 3 heures après. Le tableau III résume brièvement nos observations dans les 19 cas étudiés.

TABLEAU III

	Nom	Age	Opération	Nombre de Suppos.	Résultats
1	Vald H.	2 ans	adénoïdectomie	1	pas de vomissements
2	Michel H.	3	tonsillectomie	1	pas d'agitation
3	Rutel W.	6	adénoïdectomie	2	pas de vomissements
4	Anita P.	6	tonsillectomie	2	pas d'agitation
5	Francine B.	4 1/2	adénoïdectomie	1	pas de vomissements
6	Patrick W.	5	Adénoïdectomie	1	pas de vomissement
7	Martine H.	4	Adénoïdectomie	1	agitation
8	Jean-Jacques H.	6	adénoïdectomie	2	pas de vomissements
9	Christine M.	4	adénoïdectomie	1	pas d'agitation
10	Jean-Pierre A.	6	adénoïdectomie	2	pas de vomissements
11	Raymond G.	7	adénoïdectomie	1	pas d'agitation
12.	Michèle A.	4	adénoïdectomie	1	pas de vomissements
13	Meyse K.	7	adénoïdectomie	2	vomissements
14	Christine A.	3	adénoïdectomie	1	agitation
15	Daniel G.	5	tonsillectomie	1	vomissements
16	Florence L.	3	adénoïdectomie	1	un peu d'agitation
17	Michèle S.	6	adénoïdectomie	1	pas de vomissements
18	Christine M.	4	adénoïdectomie	1	pas d'agitation
19	John K.	8	adénoïdectomie	2	pas de vomissements
					pas d'agitation

Sur ces 19 cas, 4 vomirent malgré le traitement prophylactique, et, dans 2 cas, de l'agitation fut remarquée. Basée sur notre expérience ultérieure concernant les vomissements post-opératoires, notre conclusion est que 1) La chlorpromazine n'a que peu d'action pour prévenir les vomissements, 20% étant précisément la moyenne de leur fréquence dans les cas non-traités, et 2) l'agitation par contre fut manifestement diminuée par l'usage du largactil.

IV. CONCLUSION

1. La Chlorpromazine est l'antiémétique le plus efficace dont nous disposions actuellement, apportant un soulagement dans la plupart des cas peu après son administration, et efficace dans beaucoup de cas où le traitement classique avait échoué.

2. C'est une médication symptomatique qui doit toujours être combinée à un traitement étiologique ainsi qu'à la réhydratation et au remplacement des ions.

3. Quoique son mode d'action soit encore discuté, il s'agirait en fin de compte d'une dépression de l'excitabilité du centre vomitif.

4. Employé aux faibles doses ordinaires de 1/2-1 mgr/kg de poids, on n'a signalé aucune réaction accessoire grave, ni complications hépato-rénales. L'action sédative qu'on observe presque toujours se produit avec la plupart des autres antiémétiques et est en général avantageuse.

5. C'est vraiment un antiémétique "universel" agissant efficacement sur un grand nombre d'affections déjà décrites et ne comportant que relativement peu de contrindications, telles que la laryngite asphyxiante et les abdomens aigus non diagnostiqués. Dans tous les cas où le reflexe tussigène doit être conservé pour n'importe quelle raison, comme durant une tonsillectomie, la substance est contrindiquée.

6. La posologie conseillée est de 1/2-1 mgr/kg de poids, sans considération pour l'âge, cette dose pouvant être répétée 2 à 3 fois si on n'obtient pas de soulagement d'emblée.

L'administration par voie buccale n'est pas à recommander, la voie intra-musculaire ou rectale étant beaucoup plus efficace. Dans les cas où on n'obtient pas de réponse, la dose doit être augmentée progressivement, le seuil d'excitabilité du centre vomitif étant susceptible de larges variations individuelles. Dans les cas où des récidives se produisent après l'interruption du traitement, celui-ci peut être repris avec la même efficacité.

7. Comme antiémétique, la Chlorpromazine est assez active par elle-même pour ne pas nécessiter d'être combinée à des barbituriques. La "poor 'ialisation" qui peut en résulter peut conduire à une intoxication barbiturique, à une intoxication par la chlorpromazine, ou à une double intoxication (9).

8. Grâce à sa forte action neuroplégique, la chlorpro-

mazine stabilise le déséquilibre neuro-végétatif auquel les enfants sont particulièrement enclins, les protégeant de la sorte contre les troubles graves de l'agression ainsi que contre la toxicose (16). Elle a fréquemment permis de sauver des cas dont le pronostic semblait désespéré (33). Dans ces cas, toutefois, le remède doit être prescrit tôt, pendant la période d'agression, avant que se ne soient produites des lésions anatomiques irréversibles. (17). La chlorpromazine n'est pas une "mesure héroïque" et, lorsqu'on l'emploie comme telle, elle sera le plus souvent inefficace.

9. Dans beaucoup de cas, l'action antiémétique augmentera lorsque le traitement étiologique aura commencé, comme après la paracenthèse en cas d'otite moyenne aiguë.

10. Il existe beaucoup de types plus rares de vomissements infantiles dans lesquels l'action du largactil peut être essayée, comme dans la rumination et les vomissements d'origine psychique. Les résultats peuvent se révéler très intéressants.

11. Dans l'état actuel de nos connaissances et de notre expérience, il est permis d'affirmer que de s'opposer à l'emploi du médicament en pédiatrie courante comme antiémétique, ce serait tout à fait injustifié.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. ALBERT, S.N., COAKLEY, C.S. The use of Chlorpromazine to control Postanaesthetic Vomiting, Curr. Res. in Anaes & Analgesia, 1954 133/4, p. 285.
2. BACK, Z.M. et coll. Pharmacodynamie biochimique, Masson et Cie Paris, 1954, p. 660.
3. BARCLAY, A.E. Lancet, 1922, 2, p. 261.
4. BERNHEIM, M. et coll. Le syndrome biologique des Vomissements cycliques avec Acétonurie, Pédiatrie 1954, 9/4, p. 325.
5. BERNHEIM, M. Vomissements périodiques avec acétonurie. Etat actuel de la Question, Rev. Lyonnaise de Méd. 1954, 3/12, p. 325.
6. BURGI, S. La Thérapeutique des Dystonies neurovégétatives. Méd. et Hyg., 13/289, p. 129.
7. CANNON, W.B. Proc. Roy. Soc., 1917, 90, p. 283.
8. CARRON, R., BETHENOD, M., Les Hernies diaphragmatiques chez l'Enfant, Pédiatrie, 1954, 9/2, p. 283.
9. CARRON R., FRANCOIS R. Les Intoxications chez l'Enfant et leur Traitement, Pédiatrie, 1954, 9/1, p. 77.
10. CAUSSADE L. et coll. L'action de la Chlorpromazine en Médecine des Enfants. Rev. Méd. de Nancy, 1954, 79, p.73.
11. COMBE P., RAFFI, A. Vomissements du Nourrisson et 4560 R P Soc. Péd. d'Alger, 1954, 9/7, p. 741.
12. DEBRAY P., MARQUEZY, R.A. Aspects cliniques de la Grippe chez le Nourrisson. Vie Méd. 1953, No spécial, p. 57.
13. DEBRE, R. LESNE, E. Pathologie Infantile, Masson, Paris, 1954, I, p. 214.
14. DEBRE, R., LELONG M. Pédiatrie, Edit. Méd. Flammarion Paris, 1952, I, p. 257.
15. DEBRE R. et coll. Vomissements acétonémiques, La Sem. des Hôp. 29/38, p. 1891.
16. DIDIER, R. et coll. Le 4560 R P dans le Traitement des Dyspepsies aiguës du Nourrisson. Soc. de Péd. des Hop. d'Alger, Séance du 19.12.53.

17. DIDIER, R., MINGUET, M. Essais de Traitement par le 4560 R P, Tunisie Méd., 1953, 9, p. 797.
18. DOBKIN, A.B., GILBERT, R., LAMOUREUX, L. Anesthesia, 1954, 9, p.157.
19. DRILL, V.A. Pharmac. in Med., Mc Graw- Hill, New-York, 1954, p.1
20. FRIEND, D.G., Cummins, J.P. New Antiemetic Drug, Preliminary Report, J.A.M.A., 1953, 153/5, p. 480.
21. GAUTIER, P. et coll. Nos premiers essais d'application du 4560 R P. en Thérap. pédiatrique, Ann. Péd., 1954, 181/6, p. 364.
22. GOODMAN, L., GILMAN, A., Pharm. Basis of Therapeutics, Macmillon, New York, 1954, p. 12.
23. GROLLMAN, L., GILMAN, A. Pharmacology & Pherapeutics, Lead Febiger, Phila., 1954, p. 278.
24. GUILLET, R. Vomissements post-opératoires, Lyon Chirurg., 1955, 50, p. 118.
25. HOLT, L., Mc Intosh, R. Pediatrics, Appleton-Century-Crofts. New York, 1953, pages 239, 243, 440, 442.
26. HOUSSAY, B.A. et coll. Human Physiol., Mc Graw-Hill. New York 1951, p. 346.
27. HUGUES, M., The Etiol. of Vomiting in Infancy & Childhood, Ped. Clin. of N. Amer. May 1955, p. 483.
28. KENT, B. et coll. Clin. Studies using Chlorpromazine as an Antiemetic, A.J. of Med., 1954, 16, p. 597.
29. KNIGHT, R.W. et coll. Clinical Studies of an antiemetic Agent, Chlorpromazine, J. Lab. & Clin. Med. 1953, 42/5, p. 828.
30. LAMBERT, PONGETOU et BARNAUD. Accélération de la Vitesse de Sédimentation au cours des Traitements par le largactil, Soc. de Neuro-Psychiâtrie du Sud-Est, Séance du 11 avril 1954.
31. Largactil Specia- Information Medicale, Paris, 1954, p.1-43, 91-108.
32. LELONG, M. et coll. L'Emploi des Médicaments neuroplégiques chez le nourrisson et l'enfant. Soc. Méd. des Hop. de Paris, 1954, 15, p. 481.
33. LELONG, M. Les vomissements habituels du Nourrisson. Physiopathogénie et Traitement, Ann. Nestlé, 5, Sept. 1950, p. 44.

34. MARCAKIS, R. Contribution à l'Etude de la Chlorpromazine en Médecine Infantile, Lyon, 1954, pages 15-22, 67-71.
 35. MARCAKIS, R., BOULEZ, N. Pédiatrie, 1954, 9/7, p. 735.
 36. MARTIN DU PAN, R., NEYROUD, M. Quelques Considérations sur l'Alimentation du Nourrisson et en particulier sur l'Emploi du Lait partiellement écrémé. Praxis, 41, Oct. 1949,
 37. MORIN, G. et coll. Les Bases physiologiques des Méthodes thérapeutiques d'Hibernation et déconnexion, XV Congrès des Pédiatres de Langue Française, 1955, p. 618.
 38. NELSON, W.E. Text of Ped., Saunders, Phila, 1954, p. 666.
 39. NEYROUD, M. Le Traitement des Vomissements incoercibles de l'enfant, par l'Association de Dramamine et de Vit B6. Praxis, 14 juillet 1955, p. 648.
 40. REILLY, J. L'Irritation Neurovégétative et son Rôle en Pathologie. Méd. et Hyg., 12/276, p. 367.
 41. REILLY, J., TOURNIER, P. L'action de la Chlorpromazine sur l'intoxication typhique expérimentale. Acad. de Méd., Séance du 7 juillet 1953. Bulletin de l'Acad. de Méd. 1953, 137/25-26-27, p. 385.
 42. RIVIER, C. Les Vomissements et leur Traitement, Méd. et Hyg. 143, avril 1949.
 43. ROMAGNY, G. FREDERICH, A. Note sur l'action anti-émétique du 4560 R P chez le nourrisson, Lyon Médical, 1953, 32, p. 91.
 44. SEDAILLAN, P. et coll. Action du 4560 R.P. dans le Traitement symptomatique de la Coqueluche, Réunion Lyonnaise de Pédiatrie, 1954, 9/4, p. 371.
 45. STEIGMAN, A. et coll. Chlorpromazine, A useful Antiemetic in Pediatric Practice, J. of. Ped., 1955, 46/3, p. 296.
 46. TARDIEU, G. Est-il bien certain que la méthode dénommée "Hibernation artificielle" soit supérieure à la simple thérapeutique neuroplégique ?. Presse Médicale, 1950, p. 62/15, 1954.
 47. TAYLOR, N.B. BEST, C.H. The Physical Basis of Medic. Practice, Williams & Wilkins, Baltimore, 1950, p. 1072, 574, 571.
 48. TERZIAN, H. Studio electroencefalografico dell'azione centrale del Largactil, Rassegna de Neurologia Vegetativa, 5-5, 1952
-

